

**AKUTE KLINISCHE UND BIOCHEMISCHE WIRKUNG
VON SULPIRID**

Roswitha Schwingenstein-Lichtenstern

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548324_0011

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

AKUTE KLINISCHE UND BIOCHEMISCHE WIRKUNG
VON SULPID

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Roswitha Schwingenstein-Lichtenstern

aus

Pürgen

München 1981



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr.med.habil. M.Ackenheil
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H.Hippius
Dekan:	Prof. Dr. W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	12. Februar 1981

Meinen E L T E R N

Diese Arbeit wurde in der psychiatrischen Universitätsklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nußbaumstraße
durchgeführt.

Vorstand der Abteilung für Neurochemie: Prof. Dr. N. Matussek.

April 1976 bis April 1977

Herrn Dr. M. Ackenheil danke ich für die Überlassung des Themas
und die Betreuung bei der Planung und Durchführung der Unter-
suchungen.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

EINLEITUNG	1
PROBLEMSTELLUNG, ZIELSETZUNG	9
PROBANDEN, METHODEN	10
I Probanden	10
II Dosierung	11
III Untersuchungen	13
1. Blutdruck, Puls	13
2. Blutentnahme	13
3. Psychologische Tests	14
4. Allgemeine Versuchsbedingungen	16
ERGEBNISSE	17
1. Plasmakonzentration von Prolaktin	17
a) Placebo	19
b) 100 mg Sulpirid	19
c) 200 mg Sulpirid	21
d) 300 mg Sulpirid	21
2. Aktivität von DBH	25
a) Placebo	27
b) 100 mg Sulpirid	28
c) 200 mg Sulpirid	29
d) 300 mg Sulpirid	30
3. Verlauf von Blutdruck und Puls	31
a) 100 mg Sulpirid	36
b) 200 mg Sulpirid	37
c) 300 mg Sulpirid	37

4. Psychologische Tests	39
a) d_2 -Test	39
b) 100 mm Skala	41
c) van Zerrsen	44
DISKUSSION	47
ZUSAMMENFASSUNG	54
LITERATUR	
LEBENS LAUF	

E I N L E I T U N G

Sulpirid ist ein neu entwickeltes Psychopharmakon, das in Frankreich von L. Justin-Besaucou, C. Laville und J. Margarit entdeckt wurde.

Im Laufe des Jahres 1966 wurde es als Therapeutikum in der Psychiatrie eingeführt, nachdem es zuvor hauptsächlich als Antiemetikum in der Gastroenterologie verwendet wurde (9).

Sulpirid umfaßt ein sehr breites Anwendungsgebiet, das von der Behandlung von Migräne (2), über die Aktivierung autistischer Kinder(27), bis zur Behandlung von Depressionen, einschließlich des Delirium tremens (4) reicht.

Seine häufigste Anwendung findet es jedoch bei der Behandlung des schizophrenen Formenkreises, wobei hier ein auffälliger Unterschied zu den klassischen Neuroleptika wie Chlorpromazin oder Haloperidol besteht.

Während bei den klassischen Neuroleptika die antipsychotische Wirkung mit dem gleichzeitigen Auftreten von extra-pyramidal-motorischen (EPM) Störungen zwingend verbunden war (14), was soweit ging, daß die EPM-Störungen als Meßfaktor für die antipsychotische Wirkung herangezogen wurden, traten bei der Medikation von Sulpirid in nur 25 % der Fälle EPM-Störungen auf (4).

Um den Zusammenhang zwischen antischizophrener Wirkung und EPM-Störungen darzustellen soll ein kurzer Einblick in die Ursachenforschung der Schizophrenie gegeben werden.

Die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie, der heute die größte Aufmerksamkeit zukommt, wurde von Carlsson und Lindquist(6) begründet, die 1963 erkannten, daß die neuroleptisch wirkenden Phenothiazine und Butyrophenon-Derivate die Synthese und den Umsatz von Dopamin im Gehirn spezifisch stimulieren.

Sie führten diesen Befund darauf zurück, daß antipsychotisch wirkende Neuroleptika eine Blockade der Dopaminrezeptoren bewirken (7, 8), die ihrerseits über einen Rückkoppelungsmechanismus zu einer Synthese und Umsatzsteigerung des Dopamins führen. Die Dopaminerhöhung wird als eine der Ursachen für das Auftreten der Schizophrenie angesehen.

Mit der Erfindung der fluoreszenz-histochemischen Methode (10), konnte man die dopaminhaltigen Bezirke im Gehirn genau lokalisieren und identifizieren. Man hat bisher drei dopaminerge Systeme im Gehirn gefunden:

1. Das nigrostriäre Dopaminsystem, dessen Ursprung in der Zona compacta der Substantia nigra liegt (13).

2. Das mesolimbische Dopaminsystem, das von der ventral-tegmentalen Area des Mittelhirns kommt (34).
3. Das tubero-infundibuläre Dopaminsystem, das besonders für die Neuroendokrinologie Bedeutung hat (15).

Über die Wertigkeit dieser DA-Systeme läßt sich noch keine endgültige Aussage machen. Es hat den Anschein, als beruhe die therapeutische Wirkung auf die schizophrene Symptomatik mehr auf der Dopaminrezeptor-Blockade im mesolimbischen System (1).

Auf die Beeinflussung des nigrostriären Dopaminsystems sind hingegen die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen zurückzuführen, sowie Früh- und Spätdyskinesien und Parkinsonsyndrome (4).

Über das tuberoinfundibuläre Dopaminsystem erfolgt die Regulation der Prolaktinsekretion (34, 20, 28).

Wie oben schon erwähnt, kommt es bei der Schizophrenietherapie mit Sulpirid in weit weniger Fällen zum Auftreten von EPM-Störungen.

Dies läßt darauf schließen, daß die antipsychotische Wirksamkeit von Neuroleptika von dem Angriffsort des Medikaments im Gehirn abhängt.

Da Sulpirid eine gute antipsychotische Wirkung besitzt, ohne in jedem Fall EPM-Störungen zu verursachen, kann man davon ausgehen, daß der Hauptangriffsort der Blockade der Dopaminrezeptoren im mesolimbischen System liegt. (1)

Eine völlig neue Art von Nebenwirkungen trat aber unter der Therapie von Sulpirid auf, nämlich Galaktorrhoeen und Zyklusunregelmäßigkeiten.

Aschoff und Jürgens (2) berichteten von 18 % der behandelten Patienten. Ebenso wurden Veränderungen der Uterusmucosa und der vaginalen Schleimhaut beobachtet. Diese Symptome sind auf Veränderungen der Prolaktinsekretion zurückzuführen.

Wie unter 3. schon dargestellt, ist das tuberoinfundibuläre Dopaminsystem für die Regulation der Prolaktion-Sekretion verantwortlich.

Durch die Freisetzung von Dopamin wird der Dopaminrezeptor im Hypothalamus erregt, welcher seinerseits die Produktion eines 'prolactin inhibiting factors' (PIF) veranlaßt (25).

Über das hypophysäre Pfortadersystem wird das PIF zum Hypophysenvorderlappen transportiert. Dieser reagiert mit einer verminderten Produktion von Prolaktin (17).

Durch Sulpirid wird neben den unter 1. und 2. genannten Dopaminsystemen auch dieses Dopaminsystem blockiert. Daraus resultiert eine Prolaktinvermehrung, die die oben genannten Symptome verursachen.

Pharmakologisch gehört Sulpirid entsprechend seiner chemischen Struktur zu den o-Anisamiden. Seine genaue chemische Bezeichnung lautet:

N-(Äthyl-1-pyrrolidiny1-2)-methyl-methoxy-2-sulfamoyl-5-benzamid

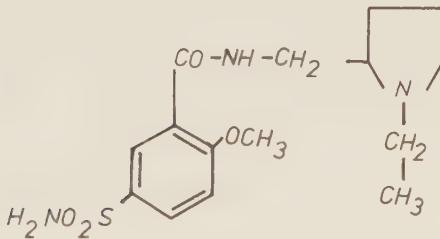


Abb.1: Strukturformel von Sulpirid

Die pharmakologischen Eigenschaften sind nur schwer in einer bestimmten Richtung einzuordnen.

Auffallend ist, daß Sulpirid als Antagonist der durch das Apomorphin hervorgerufenen emetischen Effekte 142 mal wirksamer ist als Chlorpromazin (4).

Durch die dämpfende Wirkung im limbischen System, die für Neuroleptika typisch ist, ist die Herabsetzung der emotionalen Reaktion erklärbar (26).

Bei sehr hoher Dosierung tritt bei Ratten eine katatonieartige Wirkung hervor. Die Wirkung auf die Motilität ist bei Mäusen geringer, bei mittlerer Dosierung ist keine Wirkung festzustellen (26). Ängstlich bedingte Hemmungen können abgeschwächt werden.

Beim Labortier zeigt Sulpirid weder antikonvulsive Wirkung noch analgetische Eigenschaften. Auch konnte keine Verschlimmerung epileptischer Anfälle registriert werden. (26).

Dieselben Beobachtungen wurden auch beim Menschen gemacht.

Die Wirkung gegenüber Barbituraten und Opiaten ist weder additiv noch potenzierend.

Eine Gewöhnung oder Sucht trat auch nach 8-wöchiger hoher Dosierung nicht auf. Es wurden auch keine Entzugserscheinungen beobachtet. (26)

Aus den beschriebenen Wirkungsmöglichkeiten sieht man, daß Sulpirid sich nicht in die üblichen Schemata der Psychopharmaka einordnen läßt. Es besitzt nach den Forderungen von Delay und Deniker neuroleptische Komponenten, aber auch ganz deutliche thymopletische Komponenten.

Trotzdem erzeugt es als Antipsychotikum nicht die dafür typische Katalepsie und als Antidepressivum keine Umkehr der Reserpinsedation (3).

Da Sulpirid in den Katecholaminhaushalt eingreift, soll über die Bestimmung der Dopamin- β -Hydroxylase (DBH) eine eventuelle Aktivitätsveränderung des sympathischen Nervensystems gemessen werden. Der Mechanismus wird im Folgenden erklärt:

Dopamin- β -Hydroxylase katalysiert die β -Hydroxylase von Dopamin zu Noradrenalin (11). Dopamin- β -Hydroxylase findet man in den chromaffinen Granula der adrenergen Medulla und in den Speichervesikeln des sympathischen Nervensystems (29).

Nähere Untersuchungen führten zu der Erkenntnis, daß Dopamin- β -Hydroxylase gemeinsam mit den Katecholaminen aus den synaptischen Nervenendigungen und der adrenergen Medulla nach Reiz durch Exocytose freigesetzt wird (31).

Im Tierexperiment konnte man nachweisen, daß eine Erhöhung der Aktivität des sympathischen Nervensystems mit einer analogen Erhöhung der Dopamin- β -Hydroxylase einhergeht (35).

Der Serumspiegel der Dopamin- β -Hydroxylase könnte ein Maß für die Aktivität des sympathischen Nervensystems sein.

Untersuchungen bei gesunden Menschen zeigten, daß die Konzentration der Dopamin- β -Hydroxylase in weitem Bereich schwankt,

insbesondere in Abhängigkeit vom Lebensalter, daß aber beim einzelnen Individuum ein relativ konstantes Niveau gehalten wird (13).

Untersuchungen an manisch-depressiven und schizophrenen Patienten zeigten, daß sich die Werte der Dopamin- β -Hydroxylase bei diesen Patienten nicht von denen einer Kontroll-Gruppe unterschieden.

Andererseits fand man aber bei verschiedenen malignen Erkrankungen (Leukämie, Lymphosarkom, Hepatom) eine erhöhte Dopamin- β -Hydroxylase unabhängig von der sympathischen Aktivität des nervösen Systems (13).

P R O B L E M S T E L L U N G u n d Z I E L S E T Z U N G

Sulpirid wurde schon häufig hinsichtlich seiner klinischen Wirksamkeit auf verschiedene Krankheitsbilder untersucht. Dabei traten als Nebenwirkungen - wie oben schon beschrieben - in 25 % der Fälle Galaktorrhoeen auf, die auf eine Erhöhung des Prolaktins zurückgeführt wurde.

Bisher wurde jedoch noch keine systematische Untersuchung dahingehend vorgenommen, wie sich der Prolaktionspiegel tatsächlich in Abhängigkeit von der Dosis und der Zeit verhält.

Z i e l unserer akuten Studie war es, mit Unterstützung von 16 freiwilligen gesunden Versuchspersonen, die eine einmalige Dosis Sulpirid einnahmen, folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie verhält sich der Serum-Prolaktinspiegel abhängig von der Dosis, Zeit und Geschlecht?
2. Zeigt sich nach einmaliger Einnahme von Sulpirid eine Änderung der Aktivität der Serum-DBH?
3. Wie verhalten sich die Kreislaufparameter?
4. Tritt eine Veränderung der psychischen Befindlichkeit oder des Konzentrationsvermögens auf?

P R O B A N D E N u n d M E T H O D E N

I. P r o b a n d e n

1.) Voraussetzungen zur Teilnahme am Versuch

Vor Zulassung zum Versuch war die Erhebung der Blutwerte - großes Blutbild, Elektrophorese, Bilirubin, SGOT, SGPT, Kreatinin, Natrium, Kalium - notwendig, um organische Erkrankungen weitgehend auszuschließen. Außerdem durften die Probanden nicht unter medikamentöser Behandlung stehen, und noch nicht in psychiatrischer Behandlung gewesen sein. Ausgenommen wurden Antikonzeptiva, die von 2 Probandinnen eingenommen wurden.

2.) Alter und Geschlecht

An dieser akuten Studie nahmen 16 freiwillige Versuchspersonen teil. Davon waren 9 Männer und 7 Frauen. Das Alter der Probanden lag zwischen 16 und 35 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 27,75 Jahren.

Die Frauen waren zwischen 22 und 35 Jahre alt, (Durchschnitt 28,9 Jahre) die Männer zwischen 17 und 34 Jahren (Durchschnitt 26,9 Jahre).

3.) Standardbedingungen

Um den Versuch möglichst unter Standardbedingungen ablaufen zu lassen, war es notwendig, daß die Patienten nüchtern wa-

ren. Außerdem wurden sie angehalten sich möglichst keinen Streßsituationen vor Versuchsbeginn zu unterziehen. Insbesondere wurde darauf hingewiesen, daß sie nicht selbst Autofahren sollten.

4.) Dauer der Studie

Die Studie wurde im Zeitraum vom 27.04.1976 bis 12.05.1976 in der Forschungsstation der psychiatrischen Universitätsklinik München durchgeführt. Die Versuchszeit war von 8.00 Uhr bis 13.00 Uhr angesetzt. Anschließend konnten die Probanden die Klinik wieder verlassen. Es war möglich 2 Probanden pro Tag aufzunehmen.

II. D o s i e r u n g

Aus den 16 Probanden bildeten wir 4 Gruppen zu je 4 Personen, wobei die Alters- und Geschlechtsverteilung zufällig war.

Einer Kontrollgruppe wurde Placebo verabreicht, während den anderen 3 Gruppen je 100 mg, 200 mg und 300 mg Sulpirid pro Proband gegeben wurde.

Die Verabreichung erfolgte " per os ", wobei die Probanden nicht wußten in welche Gruppe sie eingeteilt waren.

In Tabelle 1 sind die einzelnen Probanden in den eingeteilten Dosierungsgruppen aufgeführt. Ebenfalls werden die Daten von Alter, Geschlecht, Gewicht, Zyklustag sowie die Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht angegeben.

Tab.1: Gruppeneinteilung, Geschlechtsverteilung, Alter,
Gewicht, Zyklustag, Dosierung pro kg Körpergewicht
Z=Zyklustag
P=Ovulationshemmer

Gruppe I Placebo

Proband	1	männlich	21 Jahre	64 kg	
Proband	2	weiblich	29 Jahre	60 kg	Z1
Proband	3	weiblich	35 Jahre	59 kg	Z25
Proband	4	weiblich	29 Jahre	57 kg	Z18P

Gruppe II 100 mg Sulpirid

Proband	5	männlich	34 Jahre	95 kg	1,05 mg/kg
Proband	6	männlich	32 Jahre	82 kg	1,22 mg/kg
Proband	7	männlich	17 Jahre	75 kg	1,55 mg/kg
Proband	8	männlich	17 Jahre	65 kg	1,54 mg/kg

Gruppe III 200 mg Sulpirid

Proband	9	männlich	25 Jahre	76 kg	2,63 mg/kg
Proband	10	männlich	33 Jahre	74 kg	2,70 mg/kg
Proband	11	weiblich	22 Jahre	58 kg	Z6 3,45 mg/kg
Proband	12	männlich	33 Jahre	85 kg	3,55 mg/kg

Gruppe IV 300 mg Sulpirid

Proband	13	weiblich	24 Jahre	50 kg	Z20P 4,00 mg/kg
Proband	14	männlich	30 Jahre	68 kg	4,40 mg/kg
Proband	15	weiblich	35 Jahre	60 kg	Z5 5,00 mg/kg
Proband	16	weiblich	28 Jahre	48 kg	Z26 6,20 mg/kg

III. U n t e r s u c h u n g e n

Die folgenden Untersuchungen wurden durchgeführt.

1.) Blutdruck und Puls

Die erste Kontrolle von Blutdruck und Puls erfolgte - nach einer kurzen Ruhepause - nach Eintreffen der Probanden in die Klinik vor jeglichen anderen Untersuchungen, um einen möglichst optimalen O-Wert für jeden Probanden zu erfassen.

Die Blutdruckmessung wurde auskultatorisch nach der Methode von Riva-Rocci durchgeführt. Zur Pulsmessung wurde der Radialispuls herangezogen.

Die weiteren Kreislaufparametermessungen erfolgten jeweils vor der Blutentnahme, insgesamt - mit der ersten Messung - 6 mal, nach folgendem Zeitschema:

- 60 min , 0 , + 30 min , + 60 min , + 120 min , +180 min

Der Zeitpunkt 0 entspricht dem Zeitpunkt der Einnahme der Tabletten.

2.) Blutentnahme

Nach dem Legen eines Venenkatheters in der Ellenbeuge erfolgte die erste Blutentnahme zum Zeitpunkt - 60 min, d. h. 60 Minuten vor der Einnahme von Sulpirid/Placebo. Die nächste Blutentnahme war zum Zeitpunkt 0. Danach nahmen die Probanden die

Tabletten mit Wasser ein. Die weiteren Blutentnahmen waren nach 30 min, 60 min, 120 min und 180 min.

Nach jeder Blutentnahme wurde der Venenkatheter mit angewärmter physiologischer Kochsalzlösung gespült.

Nach der letzten Blutentnahme wurde das Blut im Labor heparinisiert und bei ca. 2000 u/min zentrifugiert. Das Plasma wurde zur Einzelbestimmung pipettiert und eingefroren.

Die Konzentration von Prolaktin und die Aktivität von DBH wurden im hauseigenen Labor analysiert - Prolaktin radioimmunologisch nach einem Verfahren der Firma IDW, DBH nach der Methode von Markianos (23). Die Konzentration von Prolaktin wird in ng/ml Serum gemessen; die Aktivität von DBH wird in nMol Oktopamin pro ml Serum pro Stunde ausgedrückt. Im Ergebnis tritt je ein Wert auf, der sich aus dem Mittelwert von 3 Parallelbestimmungen errechnet.

3.) Psychologische Tests

Anschließend an die erste Blutdruck-Pulsuntersuchung wurden den Probanden psychologische Tests zur Ausarbeitung vorgelegt, die sie nach der letzten Blutabnahme wiederholen mußten.

a) d₂-Test (Brickenkamp)

Der d₂-Test gibt Aufschluß über die Konzentration und Leistung der Versuchsperson. Die Aufgabe besteht darin, in 14 Zeilen mit je 47 Zeichen ein d mit zwei Strichen ($\overset{''}{d}$ $\overset{''}{d}$ $\overset{''}{d}$) unter ähnlichen Zeichen herauszufinden. Die Zeit dafür ist 20 sec. pro Zeile. Der Test ist relativ unabhängig von der Intelligenz der Versuchspersonen und kann im Alter von 9-60 Jahren, für das er standardisiert ist, durchgeführt werden. Man erhält dadurch

Information über die Menge, die Fehlerhaftigkeit und die Schwankung der Leistung.

Bei der Auswertung des d_2 -Tests wurden 3 Gruppen von erarbeiteten Zeichen unterschieden.

- 1) : GZ = Gesamtzahl der angestrichenen Zeichen, ob falsch oder richtig
- 2) : F = Die Zahl der falsch angestrichenen Zeichen
- 3) : GZ-F = Die Zahl der richtig bearbeiteten Zeichen

Die Schwankungsbreite (SB) gibt schließlich die Differenz zwischen Maximal- und Minimalleistung pro Zeile an.

b) 100 mm-Skala

Auf einer Linie von 0 mm = Mißbefinden bis 100 mm = Wohlbefinden, soll der Proband sein augenblickliches Befinden anzeichnen.

Zur Auswertung werden die Anzahl der Millimeter von 0 aus gemessen und mit den Werten nach dem Versuch verglichen.

c) Befindlichkeitsskala nach van Zerrsen

Mit Hilfe der Befindlichkeitsskala (Zerrsen 1970) schätzt sich der Proband selbst ein. Sie besteht aus 28 jeweils gegensätzlichen Eigenschaftspaaren, die zur Kennzeichnung der aktuellen Gemütsverfassung geeignet sind und sich - laut Testanweisung - auf den augenblicklichen Zustand beziehen. Die Skala ist "ein-

dimensional", d. h., sie mißt nur einen (als Befindlichkeit bezeichneten) Aspekt der subjektiven Verfassung. Die Skala ist sehr empfindlich gegenüber Schwankungen der Gemütslage, aber in keiner Richtung in spezifischer Weise. Aus diesem Grund eignet sich das Verfahren besonders gut zur Längsschnittanalyse bei psychopharmakologischen Untersuchungen.

4.) Allgemeine Versuchsbedingungen

Die Probanden mußten während des ganzen Versuchs liegen und sollten sich möglichst wenig bewegen. Nur die psychologischen Tests wurden im Sitzen angefertigt. Die Probanden durften ebenfalls nicht schlafen und bis zum Ende des Tests nichts essen.

E R G E B N I S S E

1.) Plasmakonzentration von Prolaktin

Die Plasmakonzentration von Prolaktin (errechnet aus dem Mittelwert von 3 Parallelbestimmungen) wird in Tabelle 2 wiedergegeben.

In Abbildung 2 mit 4 sind die Prolaktinwerte der Gruppen mit 100 mg, 200 mg, 300 mg Sulpirid graphisch dargestellt. Die beiden Ausgangswerte zu den Zeitmarken - 60 und 0 wurden zu einem 0-Wert gemittelt.

Tab.2: Plasmakonzentration von Prolaktin in ng./ml Serum.

1-4 $\hat{=}$ Placebo ; 5-8 $\hat{=}$ 100 mg Sulpirid ; 9-12 $\hat{=}$ 200 mg Sulpirid ; 13-16 $\hat{=}$ 300 mg Sulpirid

m = männlich, w = weiblich

	-60	0	30	60	120	180
1 m	2,39	2,23	1,90	1,87	2,45	/
2 w	2,37	3,39	2,88	2,94	2,26	5,67
3 w	4,89	3,27	2,99	2,85	3,25	4,62
4 w	3,29	1,91	1,70	2,20	2,27	2,25
$\bar{x}$	3,24 $\pm$ 1,18	2,70 $\pm$ 0,74	2,37 $\pm$ 0,66	2,47 $\pm$ 0,52	2,56 $\pm$ 0,47	3,14 $\pm$ 2,53
5 m	2,53	2,21	4,90	30,39	15,63	13,24
6 m	0,80	0,65	0,87	19,95	12,93	8,50
7 m	3,14	2,19	10,04	10,18	8,00	7,07
8 m	2,54	1,27	4,40	8,91	5,71	4,60
$\bar{x}$	2,25 $\pm$ 1,01	1,58 $\pm$ 0,76	5,05 $\pm$ 3,80	17,36 $\pm$ 9,99	10,57 $\pm$ 4,52	8,35 $\pm$ 3,63
9 m	2,26	2,64	2,92	31,31	18,64	14,19
10 m	1,96	1,59	3,71	15,92	10,22	8,25
11 w	8,67	6,51	36,12	59,57	47,38	39,43
12 m	0,29	0,10	0,10	19,09	13,87	7,97
$\bar{x}$	3,30 $\pm$ 3,69	2,71 $\pm$ 2,74	10,71 $\pm$ 17,01	31,47 $\pm$ 19,87	22,48 $\pm$ 16,94	17,46 $\pm$ 14,92
13 w	5,88	4,60	5,13	64,26	67,53	53,81
14 m	1,67	1,22	1,61	15,37	9,25	5,57
15 w	3,18	2,82	2,66	33,51	48,79	41,76
16 w	6,77	7,35	29,25	100,00	96,45	80,97
$\bar{x}$	4,38 $\pm$ 2,36	3,99 $\pm$ 2,62	9,66 $\pm$ 13,14	53,29 $\pm$ 37,11	55,51 $\pm$ 36,54	45,53 $\pm$ 31,28

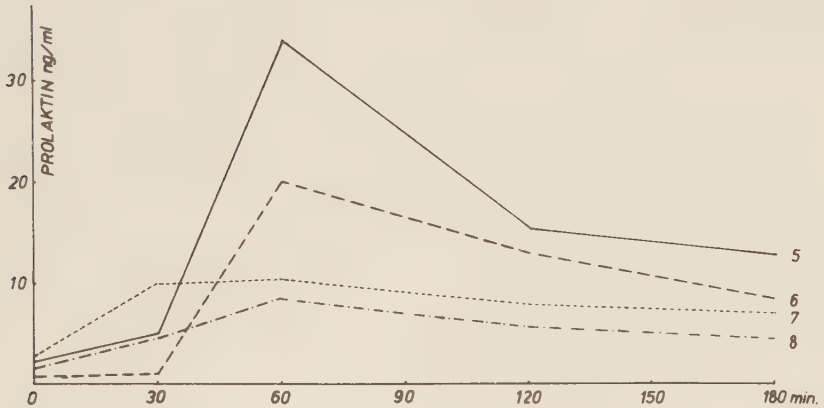


Abb.2: Verlauf der Prolaktinspiegel (ng/ml Serum) nach Einnahme von 100 mg Sulpirid zum Zeitpunkt 0.
Versuchsperson 5 mit 8.

- a) Bei der Placebo-Gruppe verändert sich der Serumspegel von Prolaktin nur in sehr engen Grenzen, ist jedoch bei allen Versuchspersonen am Ende des Versuchs im Vergleich zum Ruhewert "0" im Mittel um 0,44 ng/ml Serum erhöht.
- b) Bei der 100 mg-Gruppe zeigt sich ein deutlicher Anstieg, der nach 30 Minuten noch flach verläuft, danach steiler wird,

und nach 60 Minuten ein absolutes Maximum erreicht. Die Prolaktinkurve fällt dann steil und anschließend wieder flacher ab. Zum Zeitpunkt 180, also nach 3 Stunden, ist der Prolaktinspiegel auf ca. die Hälfte des Maximalwertes gesunken. Den höchsten Prolaktinspiegel erreichte Versuchsperson 5 mit 30,39 ng/ml, den niedrigsten Versuchsperson 8 mit 8,91 ng/ml. Eine Abhängigkeit von den Anfangswerten ist nicht zu erkennen.

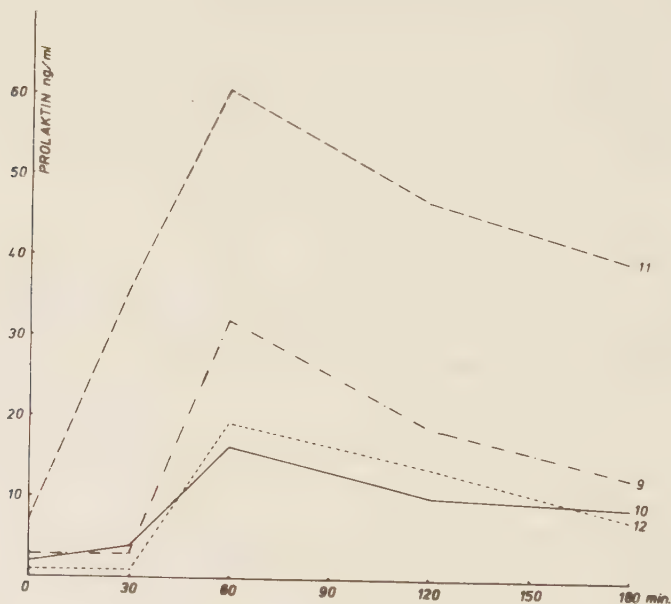


Abb.3: Verlauf der Prolaktinspiegel (ng/ml Serum) nach Einnahme von 200 mg Sulpirid zum Zeitpunkt 0.

Versuchsperson 9 mit 11.

- c) Bei der 200 mg-Gruppe ist das Bild sehr ähnlich. Auch hier haben wir einen initialen flachen Anstieg nach 30 Minuten, gefolgt von einem steilen Anstieg nach 60 Minuten. Nach einer Stunde sind auch hier bei allen vier Probanden die absoluten Maximalwerte der Prolaktinausschüttung erreicht. Die Abnahme ist zunächst relativ steil, dann flacher und verhält sich nach drei Stunden wie bei der 100 mg-Gruppe. Der Prolaktinwert ist im Mittel auf die Hälfte des Maximalwertes gefallen.

Die weibliche Versuchsperson (11) hat mit 59,57 ng/ml Prolaktin den höchsten Prolaktinspiegel erreicht. Die Maximalwerte der männlichen Versuchspersonen liegen im Bereich von 15,92 ng/ml bis 31,31 ng/ml. Nach drei Stunden ist bei den männlichen Probanden der Prolaktinspiegel auf ca. die Hälfte des Maximalwertes gesunken, während bei den weiblichen Probanden noch 2/3 des Maximalwertes erhalten sind.

- d) Auch bei der 300 mg-Gruppe zeichnet sich dasselbe Bild ab. Hier haben wir drei weibliche und eine männliche Versuchsperson. Die Maximalwerte liegen auch hier bei den weiblichen Probanden wesentlich höher, als bei den männlichen. Bei Versuchsperson 14 und 16 ist das absolute Maximum nach 60 Minuten erreicht, während bei Versuchsperson 9 und 11

das Maximum erst nach 120 Minuten auftritt. Den höchsten Wert erreicht Versuchsperson 16, die auch die höchste Dosierung/Kilogramm bekam. Bei einem Anfangswert von 6,77 ng/ml stieg der Prolaktinspiegel bis über 100 ng/ml.

Bei den weiblichen Teilnehmern liegen die Maximalwerte zwischen 48,79 und 100 ng/ml. Die mittlere Schwankungsbreite beträgt bei diesen 67,43 ng/ml. Die männliche Versuchsperson hat mit 15,37 ng/ml den niedrigsten Maximalwert. Die Schwankungsbreite beträgt 14,15 ng/ml. Nach drei Stunden ist bei der männlichen Versuchsperson der Prolaktinspiegel auf ca. 33 % des Maximalwertes gefallen, bei den weiblichen Versuchspersonen dagegen erst auf ca. 80 % des Maximalwertes.

Eine Abhängigkeit zwischen Zyklustag und Prolaktin ist bei dieser Versuchsanordnung nicht festzustellen. Die Versuchspersonen 2, 11 und 15 waren am Versuchstag zu Beginn ihres Zyklus, nämlich jeweils am 1., am 6. und am 5. Zyklustag. Die Prolaktinwerte dazu sind 2,37 ng/ml, 8,67 ng/ml und 3,18 ng/ml. Für diese weiblichen Versuchspersonen ist der niedrigste Prolaktin 0-Wert 2,37 ng/ml, der höchste 8,67 ng/ml. Die 0-Prolaktin-Spiegel der anderen weiblichen Versuchspersonen, deren Zyklus um den zwanzigsten Tag lag, bewegen sich dazwischen.

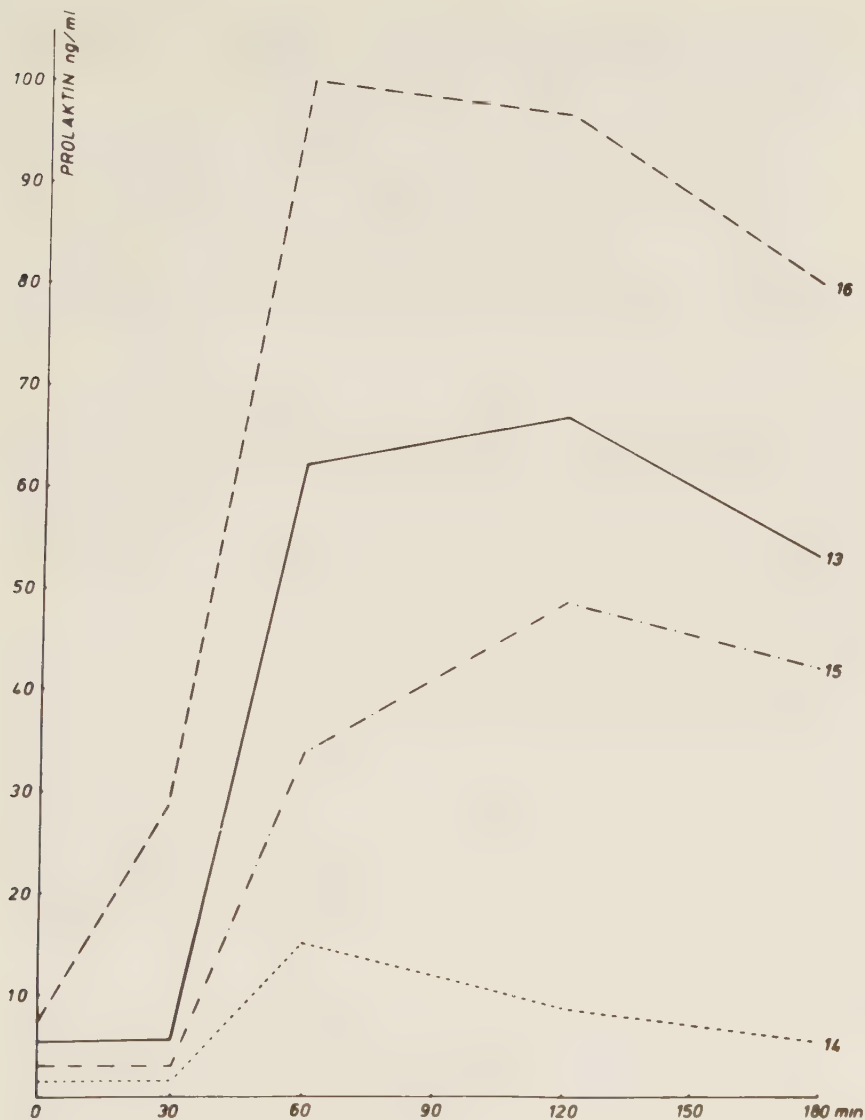


Abb. 4: Verlauf der Prolaktinspiegel (ng/ml Serum) nach Einnahme von 300 mg Sulpirid zum Zeitpunkt 0. Versuchsperson 13 mit 16.

Zusammenfassend betrachten wir noch einmal die Mittelwerte der maximalen Prolaktinspiegel in jeder Gruppe.

100 mg-Gruppe	200 mg-Gruppe	300 mg-Gruppe
17,36 ng/ml	31,47 ng/ml	55,51 ng/ml

Bezieht man jeweils auf nur einhundert Milligramm Sulpirid ergeben sich folgende Zahlen:

100 mg	200 mg	300 mg
17,36 ng/ml	15,73 ng/ml	15,17 ng/ml

Geht man von den üblichen Fehlern bei Messungen und Berechnungen aus, kann man behaupten, obige Zahlen verhalten sich wie 1 : 1 : 1. Daraus ergibt sich dann:

Der Maximale Prolaktinspiegel verhält sich direkt proportional zu den verabreichten Dosen, also wie

$$100 \text{ mg} : 200 \text{ mg} : 300 \text{ mg} = 17 : 31 : 56 = 1 : 2 : 3$$

Zu diesem Ergebnis kommt man, wenn man männliche und weibliche Versuchspersonen in gleicher Weise betrachtet.

Wir haben aber beobachtet, daß die männlichen Versuchspersonen keine so hohen Prolaktin-Werte erreichen wie die weiblichen Versuchspersonen. Bei den männlichen Versuchspersonen hat Nummer 9 aus der 200 mg-Gruppe mit 31,31 ng/ml den höchsten Pro-

laktinspiegel. Versuchsperson 4 der 100 mg-Gruppe hat einen Wert von 30,39 ng/ml, während Versuchsperson 14 aus der 300 mg-Gruppe nur einen Maximalwert von 15,37 ng/ml erreicht. Es zeichnet sich hier ab, daß bei Männern schon nach 100 mg Sulpirid ein Höchstwert der Prolaktinkonzentration erreicht wird, der auch bei höherer Dosierung nicht überschritten wird. Bei den weiblichen Versuchspersonen zeichnet sich ein solches Plateau nicht ab.

2.) Die Aktivität von DBH

In Tabelle 3 sind die Plasmaaktivitäten der DBH wiedergegeben, wobei die Gruppeneinteilung analog der Prolaktinauswertung vorgenommen wurde.

Die Abbildungen 5 mit 8 stellen diese Tabelle graphisch dar.

Die beiden Anfangswerte zur Zeit -60 und 0 wurden zu einem 0-Wert zusammengefaßt, der dem Zeitpunkt der Einnahme entspricht.

Tab.3: Der Verlauf der Dopamin- β -Hydroxylase. VP 11 konnte aus technischen Gründen nicht bestimmt werden.

1-4 $\hat{=}$ Placebo ; 5-8 $\hat{=}$ 100 mg Sulpirid ; 9-12 $\hat{=}$ 200 mg Sulpirid ; 13-16 $\hat{=}$ 300 mg Sulpirid

SB = Schwankungsbreite, m = männliche, w = weiblich

	-60	0	30	60	120	180	SB
1 m	51,4	52,3	50,6	47,2	49,9	54,0	6,8
2 w	54,5	67,6	61,8	58,7	68,8	61,7	14,3
3 w	137,2	102,5	82,4	83,3	84,6	94,8	54,8
4 w	39,3	34,5	34,2	42,3	45,3	24,0	21,3
$\bar{x}$	70,6 $\pm$ 44,8	64,2 $\pm$ 28,8	57,3 $\pm$ 20,24	57,9 $\pm$ 18,29	62,2 $\pm$ 18,09	58,6 $\pm$ 29,09	
5 m	91,0	91,8	87,6	98,0	96,9	95,0	10,4
6 m	68,4	65,3	60,3	72,6	61,8	62,5	12,3
7 m	26,6	29,3	29,0	24,6	28,0	26,9	5,3
8 m	80,7	78,4	76,9	73,7	77,0	71,0	9,7
$\bar{x}$	66,7 $\pm$ 28,3	66,2 $\pm$ 26,9	63,5 $\pm$ 24,4	67,2 $\pm$ 30,7	65,9 $\pm$ 65,9	63,9 $\pm$ 28,2	
9 m	156,1	151,5	153,7	164,4	156,7	158,1	12,9
10 m	51,6	55,5	55,0	53,3	57,9	57,8	6,3
11 w							
12 m	32,7	31,2	31,4	29,4	33,9	32,8	4,5
$\bar{x}$	80,1 $\pm$ 67,5	79,4 $\pm$ 65,4	80,0 $\pm$ 66,4	82,4 $\pm$ 71,8	82,9 $\pm$ 67,4	82,9 $\pm$ 68,2	
13 w	70,0	80,5	73,6	68,4	65,2	80,9	15,7
14 m	75,1	77,1	73,6	79,8	89,0	83,5	15,4
15 w	47,7	51,5	52,0	50,6	55,0	49,5	7,3
16 w	66,7	64,1	64,5	65,3	63,4	66,4	3,3
$\bar{x}$	64,9 $\pm$ 11,9	68,3 $\pm$ 13,2	65,9 $\pm$ 9,8	66,0 $\pm$ 12,1	68,0 $\pm$ 14,5	70,1 $\pm$ 15,6	

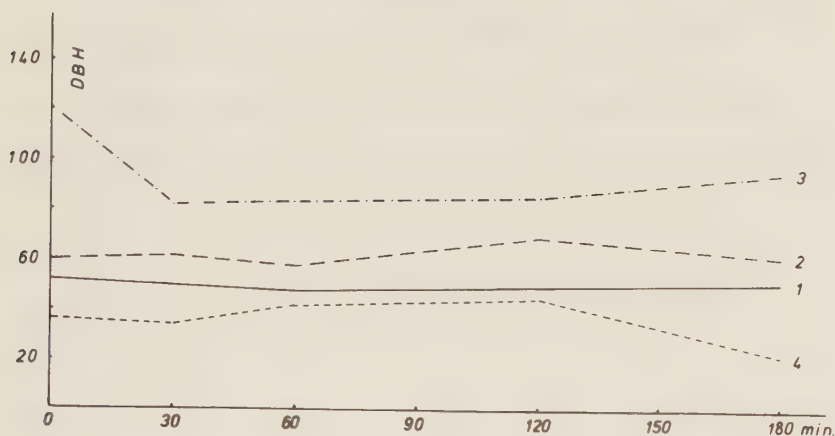


Abb.5: Die Aktivität der Dopamin- β -Hydroxylase in der Placebo-Gruppe, Versuchsperson 1 mit 4.

a) Nur Versuchsperson 3 der Placebo-Gruppe hat sehr hohe Ausgangswerte, woraus auch die große Schwankungsbreite von 54,8 resultiert. Versuchsperson 4 hat zwischen der Zeit 120 min und 180 min einen relativ großen Abfall von 21,3, was sich ebenfalls in der verhältnismäßig großen Schwankungsbreite niederschlägt. Ansonsten bleiben die DBH-Werte relativ stabil. Nach einem initialen

leichten Abfall nach 30 bzw. 60 Minuten folgt ein leichtes Ansteigen. Es fällt auf, daß die Kurven der weiblichen Versuchspersonen eine größere Schwankungsbreite aufweisen, als die der männlichen Versuchspersonen.

b) In der 100 mg-Gruppe ist das Bild sehr ähnlich. Nach der Medikamentengabe treten keine schwerwiegenden Veränderungen auf. Man sieht auch hier einen leichten Abfall nach 30 Minuten (VP 5 und 6) bzw. 60 Minuten (VP 7 und 8), der von einem Anstieg gefolgt wird. Die Schwankungsbreiten liegen in engeren Grenzen als bei der Placebo-Gruppe, was auch die mittlere Schwankungsbreite von 9,4 bestätigt. Es fällt auf, daß bei Versuchsperson 7, die einen sehr niedrigen Ausgangswert hat, auch die Schwankungsbreite mit 5,3 sehr gering ist.

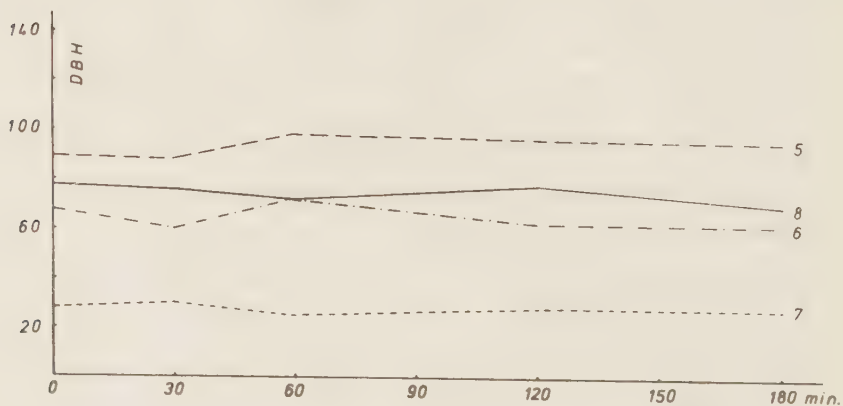


Abb.6: Die Aktivität der Dopamin- β -Hydroxylase nach 100 mg Sulpirid, Versuchsperson 5 mit 8.

c) In der 200 mg-Gruppe fällt Versuchsperson 9 besonders auf wegen des sehr hohen Ausgangswertes von 156. Die Schwankungsbreite liegt hier mit 12,9 etwas höher als bei Versuchsperson 10 und 12 mit 6,3 bzw. 4,5, bleibt aber im Rahmen. Die Bestimmung der DBH von Versuchsperson 11 konnte nicht durchgeführt werden. Ansonsten verhält sich der Kurvenverlauf ebenso wie bei den oberen beiden Gruppen.

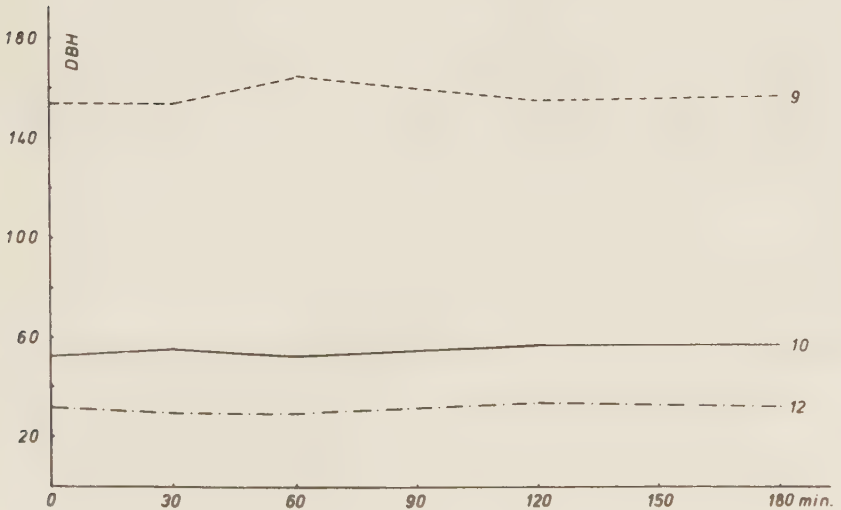


Abb.7: Die Aktivität der Dopamin- β -Hydroxylase nach 200 mg Sulpirid, Versuchsperson 9, 10, 12.

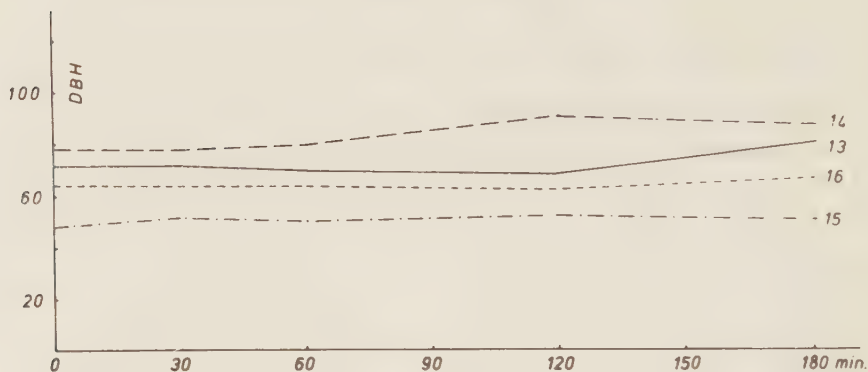


Abb.8: Die Aktivität der Dopamin- β -Hydroxylase nach 300 mg Sulpirid, Versuchsperson 13 mit 16.

- d) Die 300 mg-Gruppe zeigt ebenfalls keine anderen Ergebnisse. Auch hier sind die Schwankungsbreiten bei den Versuchspersonen mit höherem Ausgangswert größer als bei denen mit niedrigerem Ausgangswert. Der Kurvenverlauf verhält sich wie bei den anderen Gruppen, das bedeutet initialer leichter Abfall mit anschließendem Anstieg. Ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Versuchspersonen besteht nicht.

Ich möchte jedoch herausstellen, daß Versuchsperson 16 mit der höchsten Dosierung den stabilsten Verlauf der Dopamin- β -Hydroxylase aufweist. Die Schwankungsbreite von 3,3 zeigt das sehr deutlich.

Die mittleren Schwankungsbreiten der einzelnen Gruppen sind

24,3

9,4

7,9

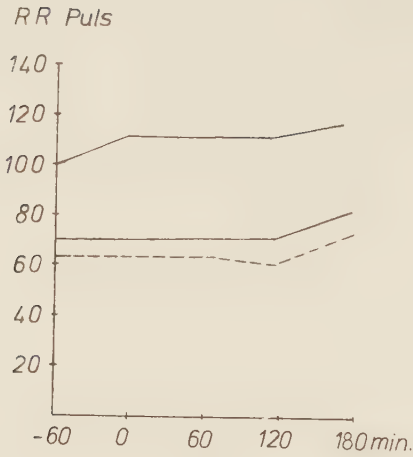
10,4

Es scheint, daß sich die Aktivität der Dopamin- β -Hydroxylase nach der Sulpiridmedikation etwas konstanter verhalten, als bei der Placebo-Gruppe. Wegen der sehr kleinen Unterschiede sollte jedoch das Ergebnis nicht überbewertet werden. Bei den üblicherweise auftretenden Meß- und Bestimmungsfehlern kann das Ergebnis dahingehend interpretiert werden, daß sich die Aktivität der Dopamin- β -Hydroxylase nach Sulpirid nicht verändert.

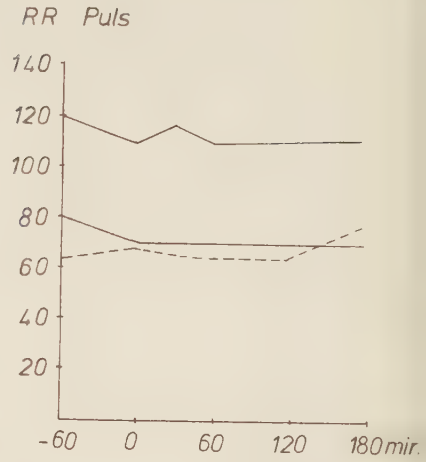
3.) Verlauf von Blutdruck und Puls

Psychopharmaka haben oft eine nicht erwünschte Kreislaufwirkung. Wie sich Blutdruck und Puls nach einer einmaligen Dosis von Sulpirid verhalten, zeigen die Abbildungen 9 mit 12.

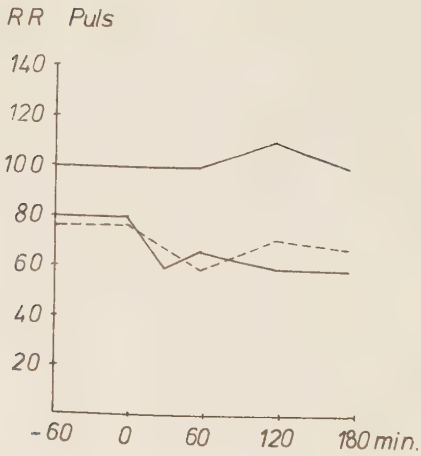
1



2



3



4

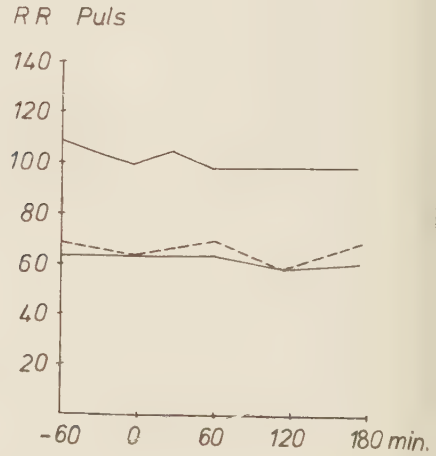
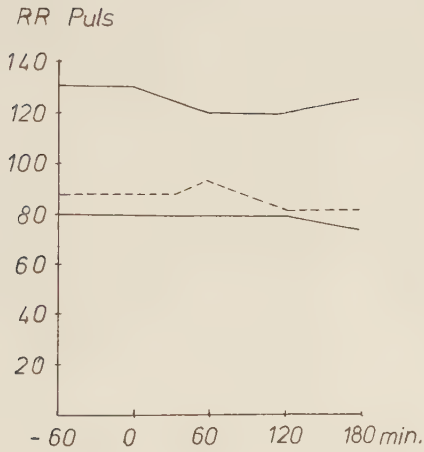
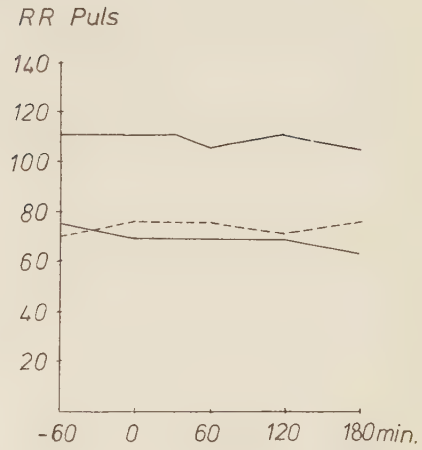


Abb.9: Kreislaufparameter der Placebo-Gruppe.
—— systolischer/diastolischer Blutdruck
----- Puls

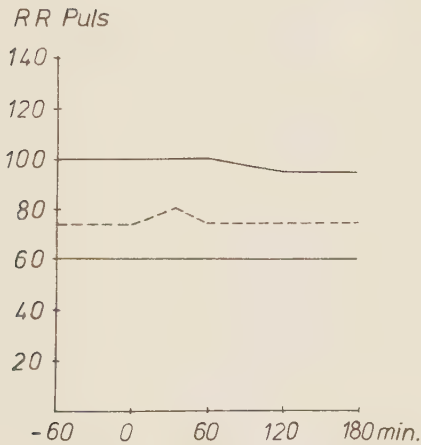
5



6



7



8

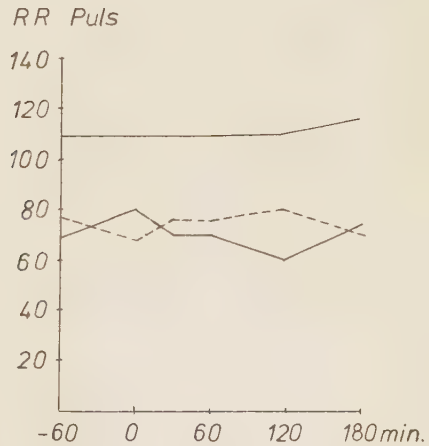
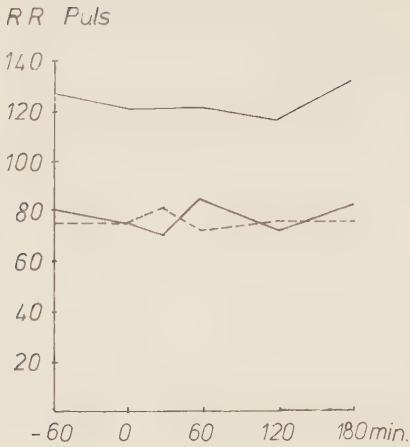


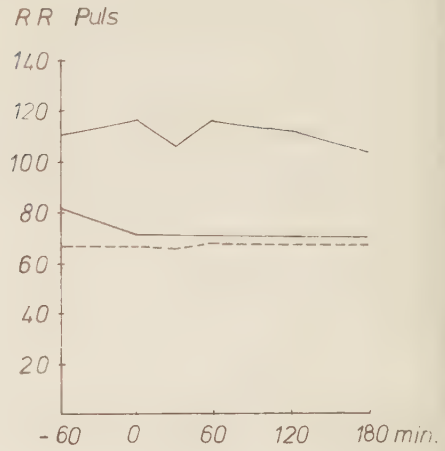
Abb.10: Kreislaufparameter der 100 mg-Gruppe.

— systolischer/diastolischer Blutdruck
----- Puls

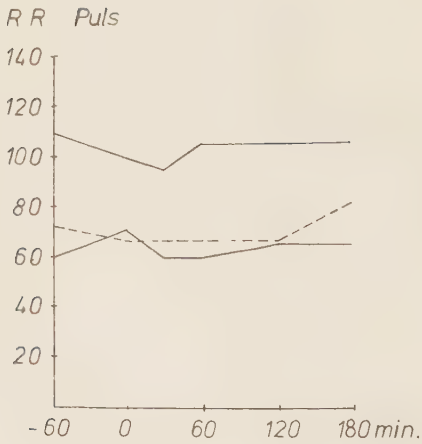
9



10



11



12

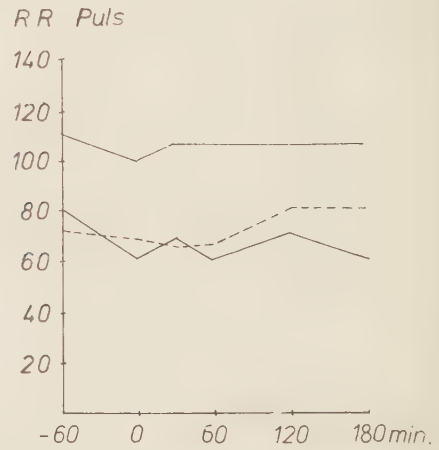
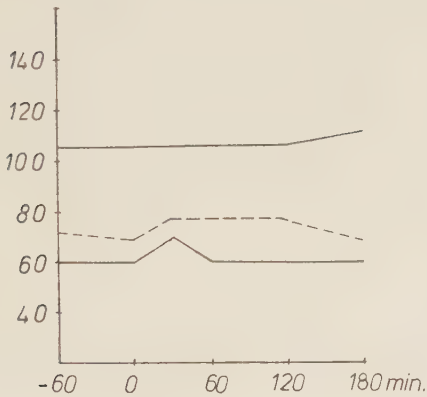


Abb.11: Kreislaufparameter der 200 mg-Gruppe
—— systolischer/diastolischer Blutdruck
----- Puls

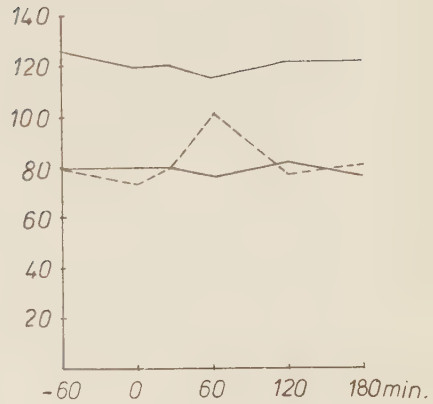
13

RR Puls



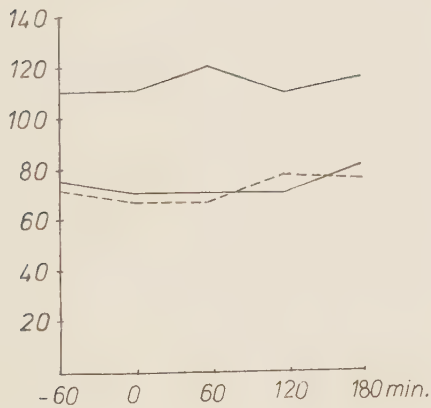
14

RR Puls



15

RR Puls



16

RR Puls

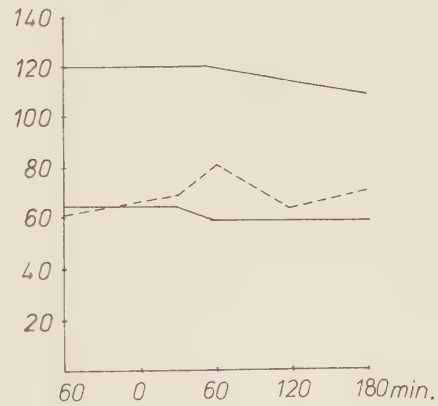


Abb.12: Kreislaufparameter der 300 mg-Gruppe

— systolischer/diastolischer Blutdruck

----- Puls

a) 100 mg-Gruppe

Die Pulskurven verlaufen relativ konstant. Am Ende des Versuchs tritt keine Pulsbeschleunigung auf. Die Anfangs- und Endwerte bewegen sich im gleichen Niveau. Die Maximalwerte treten während des Versuchs auf, jedoch bei allen vier Versuchspersonen zu verschiedenen Zeiten. Es läßt sich keine direkte Verlaufsabhängigkeit zur Sulpirideinnahme herstellen, jedoch bewegt sich die Pulskurve in engerem Bereich wie bei der Placebo-Gruppe.

Bei den Blutdruckkurven verläuft der systolische Druck in engerem Bereich als der diastolische, was die Schwankungsbreiten zeigen.

10/5

5/15

5/10

5/20

Bei den Versuchspersonen 5,6 und 7 hat der systolische Druck z. Z. 60 min bzw. 120 min einen Tiefpunkt. Bei Versuchsperson 8 verläuft der systolische Druck geradlinig, der diastolische Druck dagegen schwankt häufiger; es ist aber keine Regelmäßigkeit festzustellen. Grundsätzlich fallen und steigen der systolische und der diastolische Druck voneinander abhängig. Parallelen zwischen Blutdruck und Puls bestehen nicht.

b) 200 mg-Gruppe

Auch hier liegen Anfangs- und Endwerte der Pulskurve nahe beieinander. Nur bei Versuchsperson 11 steigt der Puls am Ende des Versuches. Der Verlauf, sowie der Zeitpunkt von Minimum und Maximum sind bei allen vier Versuchspersonen verschieden. Die Schwankungsbreiten liegen zwischen denen der Placebo-Gruppe und der 100 mg-Gruppe.

Der Blutdruck hat bei den Versuchspersonen 10 und 11 zur Zeit 30 min einen Tiefpunkt, bei Versuchsperson 9 zur Zeit 120 min. Bei Versuchsperson 12 verläuft der Blutdruck konstant. Die Schwankungsbreiten von systolischem und diastolischem Druck sind hier sehr ähnlich.

15/15

10/10

15/10

10/30

Beide Druckkomponenten bewegen sich gleichläufig. Auch hier besteht kein Zusammenhang zwischen Blutdruck- und Pulsverlauf.

c) 300 mg-Gruppe

Die Pulskurve zeigt hier keinen so gleichmäßigen Verlauf mehr. Bei Versuchsperson 14 tritt ein deutliches Maximum zum Zeitpunkt 60 min auf. Es folgt ein ebenso steiler Abfall zur Zeitmarke 120 min. Am Ende des Versuches liegt der Puls unter dem Ausgangswert. Der Blutdruck bleibt dagegen ziemlich konstant.

Bei Versuchsperson 16 ist das Bild ähnlich. Zur Zeit 60 min erreicht der Puls einen Höchstwert, fällt zur Zeitmarke 120 min ab, steigt aber im Vergleich zur Versuchsperson 14 wieder an. Der Blutdruck verhält sich auch hier konstant. Auffallend ist nur der große Druckunterschied zwischen Systole und Diastole, auch bei den Null-Werten.

Bei den Versuchspersonen 13 und 14 verhalten sich Blutdruck und Puls wie bei den anderen Dosierungsgruppen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Sulpirid keine ausgeprägte Kreislaufwirkung hat. Bei der Dosierung von 100 mg und 200 mg schwankt der Pulsverlauf in etwas kleineren Grenzen, als nach Placebo. Man kann aber in fünf von acht Fällen ein leichtes Ansteigen nach 30 oder 60 Minuten feststellen.

Bei der 300 mg-Dosierung haben drei Versuchspersonen eine Pulserhöhung nach 30 oder 60 Minuten, sehr deutlich die Versuchspersonen 14 und 16.

Bei den Blutdruckwerten treten keine deutlichen Änderungen auf. In sieben von zwölf Fällen ist eine leichte Blutdrucksenkung vorhanden, an die sich ein kleiner Anstieg anschließt. Der Zeitpunkt ist aber verschieden.

4.) Auswertung der psychologischen Tests

a) d₂-Test

Auch bei der Auswertung des d₂-Tests sollen die Ergebnisse der Placebo-Gruppe mit aufgezeichnet werden.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über das Konzentrationsverhalten der einzelnen Dosierungsgruppen vor und 3 Stunden nach der Einnahme von Sulpirid/Placebo.

In der Placebo-Gruppe findet man bei Wiederholung des Tests eine Verbesserung der richtig bearbeiteten Zeichen von 79, was ca. 26 % entspricht. Dieses Ergebnis deckt sich weitgehend mit den Ergebnissen des Autor des d₂-Tests, Brickenkamp, der jedoch einen Lerneffekt von nur 20 % angibt.

Tab.4: Auswertung des d₂-Tests, wobei für jede Gruppe der Mittelwert errechnet wurde.

	Placebo	100 mg	200 mg	300 mg
GZv	445	475	430	478
GZn	495	538	485	513
GZ - GZ	<u>50</u>	<u>63</u>	<u>55</u>	<u>35</u>
(GZ - GZ) %	11	13	13	7

	Placebo	100 mg	200 mg	300 mg
F	134	139	156	132
F	102	102	127	102
F F	<u>-32</u>	<u>-37</u>	<u>-29</u>	<u>-30</u>
(F F) %	-24	-28	-19	-23 .
(GZ - F)	311	336	275	345
(GZ - F)	390	436	358	412
(GZ-F)-(GZ-F)	<u>79</u>	<u>100</u>	<u>83</u>	<u>67</u>
	25	20	30	19
Sv	4,5	6	5	5,5
Sn	5,5	5	7	5

GZ = Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen, ob richtig oder falsch

F = Zahl der falsch bearbeiteten Zeichen

GZ-F = Zahl der richtig bearbeiteten Zeichen

S = Schwankungsbreite

v = vor der Tabletteneinnahme

n = nach der Tabletteneinnahme

Vergleicht man nun die Sulpirid-Gruppen mit der Placebo-Gruppe, so findet man bei der 100 mg-Gruppe eine Erhöhung der richtig bearbeiteten Zeichen von 20 %, was dem von Brickenkamp angegebenen Lerneffekten entspricht. Dasselbe gilt auch für die 300 mg-Gruppe. Beide Gruppen liegen jedoch mit 5 bzw. 6 % unter dem Lerneffekt von 26 %, der sich bei unseren 4 Testpersonen ergab.

Nur die 200 mg-Gruppe hat eine Erhöhung der Leistung von 30 % erbracht was nach Brickenkamp eine effektive Zunahme von 10 %, nach unserem Ergebnis eine Zunahme von nur 5 % bedeutet.

Nimmt man unseren Lerneffekt von 26 % als Basis an, so schwanken die Sulpiridgruppen mit dem Zuwachs bzw. Verlust von richtig bearbeiteten Zeichen von - 5 % bis 5 %, und können somit als weitgehend konstant angesehen werden.

b) Verlauf der subjektiven Befindlichkeit (100 mm-Skala)

Die Ergebnisse nach der Befragung der Befindlichkeit vor Tabletteneinnahme und 3 Stunden nach der Tabletteneinnahme zeigt Tabelle 5 und 6.

Tab.5: Ergebnisse der 100 mm-Skala vor und nach der Tabletten-
einnahme. Placebo-Gruppe und 100 mg-Gruppe.

<u>Placebo</u>				<u>100 mg</u>			
VP	mm _v	mm _n	Diff.	VP	mm _v	mm _n	Diff.
1	94	72	-22	5	80	71	- 9
2	85	66	-19	6	47	62	15
3	79	70	- 9	7	53	3	-50
4	90	96	6	8	38	3	-35
$\bar{x}$	87	76	-11	$\bar{x}$	54	35	-19

Tab.6: Ergebnisse der 100 mm-Skala vor und nach der Tabletten-
einnahme. 200 mg-Gruppe und 300 mg-Gruppe

<u>200 mg-Gruppe</u>				<u>300 mg-Gruppe</u>			
VP	mm _v	mm _n	Diff.	VP	mm _v	mm _n	Diff.
9	97	68	-29	13	39	24	-15
10	26	27	1	14	84	65	-19
11	79	77	- 2	15	79	85	6
12	96	95	- 1	16	51	36	-15
$\bar{x}$	75	67	- 8	$\bar{x}$	63	52	- 11

Tab. 5 und 6: VP = Versuchsperson

mm = gemessene Millimeter

v = vor Tabletteneinnahme

n = nach Tabletteneinnahme

zur Erklärung: 0 mm = Mißempfinden; 100 mm = Wohlbefinden

In allen vier Gruppen überwiegt die Abnahme, d. h. das Befinden hat sich verschlechtert. Auffällig sind Versuchsperson 7 und 8, deren klinischer Zustand nach dem Versuch schlecht war. Nachdem sie jedoch gegessen hatten, waren sie wieder wohlauf. Ansonsten verhalten sich alle Gruppen gleich. Drei Versuchspersonen zeigen eine Abnahme hin zum Mißbefinden, während sich eine Versuchsperson im Befinden gebessert hat.

Die Mittelwerte der Differenz ergeben bei allen Gruppen ähnliche Werte. Als Ergebnis erhält man eine Abnahme des Wohlbefindens, sowohl in der Placebo-Gruppe, als auch bei den Gruppen mit Medikamentengabe. Sulpirid wirkt sich offensichtlich nicht auf das Wohlbefinden, weder im positiven noch im negativen Sinn, aus. Die Abnahme erklärt sich aus den äußeren Umständen des Versuchs (nüchtern, ruhiges liegen, nicht einschlafen, Blutverlust).

c) Verlauf der Befindlichkeit nach van Zerrsen

In Tabelle 7 ist die Punktebewertung der Befindlichkeitsskala wiedergegeben.

Tab.7: Auswertung der Befindlichkeitsskala nach van Zerrsen
aller 4 Gruppen.

Placebo

VP	B _v	B _n	Diff.
1	10	12	2
2	6	7	1
3	10	11	1
4	8	4	-4
$\bar{x}$	8,5	8,5	0

100 mg

VP	B _v	B _n	Diff.
5	16	17	1
6	32	11	-21
7	20	42	22
8	36	36	0
$\bar{x}$	26	26,5	0,5

200 mg

VP	B _v	B _n	Diff.
9	8	16	8
10	49	37	-12
11	19	20	1
12	5	6	1
$\bar{x}$	20	20	- 0

300 mg

VP	B _v	B _n	Diff.
13	16	29	13
14	0	32	32
15	8	8	0
16	22	21	- 1
$\bar{x}$	11,5	22,5	11

VP = Versuchsperson, B_v = Ergebnisse vor dem Versuch
B_n = Ergebnisse nach dem Versuch

In der Placebo-Gruppe ist das Bild sehr ruhig. Bei der Wiederholung traten nur leichte Schwankungen im Bereich von -4 bis 2 auf, was der Norm entspricht. Im Mittel sind die Ergebnisse sogar gleich. In der 100 mg-Gruppe traten größere Schwankungen auf.

Versuchsperson 6 hatte 21 Punkte weniger, während Versuchsperson 7 22 Punkte mehr aufwies. Versuchsperson 5 und 8 blieben konstant. Die Mittelwerte täuschen in diesem Fall Gleichmäßigkeit vor.

In der 200 mg-Gruppe sind bei Versuchsperson 9, 11 und 12 die Punktwerte annähernd konstant geblieben, während Versuchsperson 11 12 Punkte weniger hatte. Auch hier täuschen die Mittelwerte.

In der 300 mg-Gruppe sind Versuchsperson 15 und 16 konstant geblieben. Versuchsperson 14 stieg von 0 auf 32. Im Mittel hat diese Gruppe eine Punkteerhöhung aufzuweisen.

Es zeigt sich, daß nach der Medikation in allen drei Gruppen größere Schwankungen auftraten. Dies geschieht jedoch nur bei einer bzw. zwei Versuchspersonen. Die anderen Versuchspersonen zeigten konstantes Verhalten. Es läßt sich jedoch kein klares Ergebnis herausarbeiten, denn es handelt sich sowohl um Punktevermehrung (in 3 Fällen), als auch um Punkteverminderung (in 2 Fällen). Es zeichnet sich ab, daß Probanden mit hohen Anfangswerten bei der Wiederholung höhere Punktwerte zeigten. Das be-

deutet, daß sich beide Gruppen sowohl die aus dem eher manischen Bereich mit einer Punkteerhöhung, als auch die aus dem eher depressiven Bereich mit einer Punkteverminderung auf einen normalen mittleren Wert einstellen.

D I S K U S S I O N

Diese Untersuchung zeichnet das Verhalten des Prolaktinspiegels nach einer einmaligen Gabe von Sulpirid bei 16 freiwilligen Versuchspersonen auf.

Die zufällige Verteilung von männlichen und weiblichen Versuchspersonen erschwert den Vergleich abhängig vom Geschlecht, es wird aber trotzdem deutlich, daß bei Frauen ein wesentlich höheres Niveau erreicht wird, als bei Männern.

In der Gruppe III (200 mg) liegt der Prolaktinspiegel bei den einzelnen weiblichen Versuchspersonen dieser Gruppe um den Faktor 2 - 4 höher, als bei den männlichen Versuchspersonen.

In der Gruppe IV (300 mg) sind ebenfalls die absoluten Prolaktinwerte nach 60 Minuten bei den Frauen um den Faktor 2 - 4 höher.

Zur Erklärung dieser unterschiedlichen Plasmaspiegel sind drei Faktoren heranzuziehen.

1. Es liegen unterschiedliche Resorptionsraten vor, was besonders bei der von uns gewählten oralen Verabreichung zu berücksichtigen ist.
2. Es existieren unterschiedliche Metabolisierungsraten.
3. Es liegen unterschiedliche Eliminationsraten vor.

Untersuchungen bei freiwilligen Versuchspersonen zeigten, daß Sulpirid sowohl bei oraler, als auch bei parenteraler Anwendung schnell absorbiert wird. Die Halbwertszeit beträgt nur ca. 8 Stunden (9), während die vollkommene Elimination einer Einzeldosis ca. 24 Stunden dauert.

Der Ausscheidungsweg von Sulpirid wurde durch C₁₄ - markiertes Sulpirid erforscht. Von oral gegebenem markiertem Sulpirid werden ca. 40 % absorbiert. Es wird renal in unveränderter Form ausgeschieden. Metaboliten von Sulpirid wurden bisher beim Menschen nicht gefunden.

Sulpirid greift in den Stoffwechsel des Gehirns ein, wobei besonders die Dopaminsysteme der nigrostriären, der mesolimbischen und der tuberoinfundibulären Zone als Angriffsorte gefunden wurden (12). Diese drei DA-Systeme haben aber keine gleichwertige Potenz und erzeugen auch nicht dieselben Wirkungen.

Die antipsychotische Wirkung von Sulpirid wird allein auf die DA-Rezeptorblockade im mesolimbischen System zurückgeführt. Die Beeinflussung des nigrostriären Systems dagegen verursacht die EPMS-Nebenwirkungen, die aber bei Sulpirid vergleichsweise selten auftreten. (1)

Das bei der Medikation von Sulpirid ebenfalls mit betroffene tuberoinfundibuläre System ist verantwortlich für die Verän-

derungen im Prolaktinhaushalt, die besonders bei Sulpirid sehr ausgeprägt auftreten.

MacLeod (22) und Smalstig (32) fordern nach ihren Untersuchungen noch weitere Dopaminrezeptoren, die im Hypophysenhinterlappen liegen sollen. Es müßte sich dabei aber um eine andere Art von Rezeptoren handeln, denn der Sitz des Neurotransmitters ist der Hypothalamus (17).

Im Gegensatz zur früher üblichen Meinung, daß EPMS als "screening" für die antipsychotische Wirksamkeit eines Neuroleptikums anzusehen wäre, neigt man bei den neuen Neuroleptika dazu, den Prolaktinspiegel als Maß für die antipsychotische Wirkung zu betrachten (30).

Bei der Überlegung den Prolaktinspiegel als Indikator für die antipsychotische Potenz heranzuziehen ist zu bemerken, daß beim Vergleich von schizophrenen Patienten mit gesunden Kontrollpersonen keine Unterschiede festgestellt werden konnten (30). Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß Prolaktinspiegel unter 5 ng/ml aus methodischen Gründen nicht sicher zu erfassen sind.

Sachar und seine Mitarbeiter (30) haben weiter untersucht, ob die Prolaktinsekretion nach dopaminergem Blockade (mit Haloperidol) bei Schizophrenen anders als bei normalen Kontrollpersonen ausfällt; sie fanden keine Unterschiede.

Die Hoffnung mit dem Prolaktinspiegel einen geeigneten Indikator für die antipsychotische Wirkung von Neuroleptika gefunden zu haben, scheint sich also nicht zu erfüllen.

Dies zeigen auch klinische Beobachtungen nach den Medikamenten Sulpirid, Thioridazin und Clozapin. (30a)

Der signifikante Unterschied der Prolaktinspiegel zwischen männlichen und weiblichen Versuchspersonen kann nicht allein durch die verschiedenen Rezeptorenorte erklärt werden. Es besteht wahrscheinlich vielmehr eine Korrelation zu den Sexualhormonen.

Kamberi (17) und seine Mitarbeiter haben Untersuchungen über den Zusammenhang von Östrogen und Monoaminen im Gehirn angestellt. Die Wirkung der Monoamine auf den neurosekretorischen Mechanismus im mittleren basalen Teil des Gehirns ist östrogenabhängig. Der Effekt der Östrogene könnte über ein Zusammenwirken von Östrogenen und Monoaminen auf der Stufe der hypothalamischen Strukturen erzielt werden. Diese Wechselwirkung, die zu einer Art von Monoamin-Östrogenen führen würde, ist wahrscheinlich der auslösende Faktor, um eine Änderung bei der Sekretion der "releasing factors" des Hypothalamus zu bewirken. Diese Hypothese wurde durch weitere Experimente gestützt.

Auch Breuer (5) hat gefunden, daß eine Beziehung zwischen Östrogenen und Katecholaminen in verschiedenen Hirnbezirken besteht, wobei der Hypothalamus eingeschlossen ist. Stumpf (33).

konnte zeigen, daß Katecholamine und Östrogene die gleiche Lokalisation im Hypothalamus haben.

Auf welcher Basis diese Wechselwirkungen stattfinden, ist nicht bekannt. Ebenso ist unbekannt inwieweit die Höhe des Prolaktinspiegels damit zusammenhängt und ob ein Regelmechanismus besteht.

Man nimmt nur an, daß die Anwesenheit von Ovarialsteroiden wahrscheinlich einen Einfluß auf die Höhe des Prolaktinspiegels hat, nachdem die Dopaminrezeptoren blockiert sind. Um Einzelheiten zu erfahren müßten genaue Untersuchungen dahingehend durchgeführt werden.

Diese rein biochemischen Betrachtungen machen aber noch keine Aussage über die pharmakologischen Zusammenhänge nach einer einmaligen Dosis. In dieser akuten Studie an gesunden Versuchspersonen konnten nur Untersuchungen betreffend des Leistungs- und Konzentrationsvermögens, sowie eine Längsschnittuntersuchung über das Befinden angestellt werden. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe war beim Leistungs- und Konzentrationstest keine Beeinträchtigung festzustellen. Ebenso war die Lernfähigkeit nicht beeinflußt. Zu diesem Ergebnis kamen auch Liljequist (21) und seine Mitarbeiter bei einer 14-tägigen Studie mit Studenten. Auch nach längerer Medikation traten keine Leistungs- und Konzentrationsveränderungen auf, was bei der Indikation sehr wichtig ist.

Veränderungen bezüglich des Wohlbefindes und der Befindlichkeit sind nach einmaliger Gabe von Sulpirid nur schwer zu beurteilen. So sollten die Ergebnisse der 100 mm-Skala nicht weiter diskutiert werden, da das Abnehmen des Index für das Wohlbefinden in allen vier Gruppen, auch der Placebo-Gruppe, den äußeren Umständen während des Versuchsablaufs zuzuschreiben ist. Besonders belastend empfanden alle Versuchspersonen die Tatsache, daß sie bis ca. 13.00 Uhr nüchtern bleiben mußten.

Bei der Befindlichkeitsskala nach van Zerrsen ergibt sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein anderes Bild. Bei ein bis zwei Versuchspersonen pro Gruppe treten größere Unterschiede vor und nach dem Versuch auf. Auffallend ist, daß Versuchspersonen mit höherer Bewertungszahl -depressiver Bereich- eine Punkteabnahme aufwiesen, während Versuchspersonen mit niedrigerer Bewertungszahl -manischer Bereich- eine Punkterhöhung zeigten. Das bedeutet, daß sich beide Gruppen, sowohl aus dem manischen Bereich wie auch aus dem depressiven Bereich auf einen mittleren normalen Wert einstellen. Soweit dies bei einer einmaligen Dosis zu beurteilen ist, zeigt diese Tendenz, daß Sulpirid nicht streng analeptisch oder thymoleptisch einzuordnen ist.

Das Verhalten der Kreislaufparameter nach einer einmaligen Gabe von Sulpirid ist nach der Versuchsanordnung nicht schlüssig zu beurteilen, da die Patienten während des Ablaufs der Untersuchungen dauernd liegen mußten und aufgrund dessen schon keine auswertbaren Ergebnisse erzielt werden konnten. Mit anderen Studien vergleichbare Ergebnisse wären nur durch einen

Schellong-Test zu ermitteln, der aber bei dieser Versuchsanordnung nicht durchzuführen war.

Die Aktivität der Dopamin- β -Hydroxylase, als Indikator für eine eventuelle Interferenz bei der Noradrenalin-Synthese nach der Einnahme von Sulpirid hat sich nicht verändert. Dies bedeutet, daß durch die Blockade der Dopamin-Rezeptoren die Synthese von Noradrenalin nicht beeinflußt wird.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Einzelergebnisse nach Sulpirid:

In einer akuten Studie an 16 freiwilligen Versuchspersonen soll der Prolaktinspiegel nach einer einmaligen Einnahme von Sulpirid beobachtet werden. Dabei werden auch die Kreislaufparameter gemessen, und psychologische Querschnittstests durchgeführt.

1. Die Prolaktinwerte erhöhen sich im Mittel proportional der Dosierung. Bei den männlichen Versuchspersonen wird bereits nach 100 mg-Sulpirid ein Plateau erreicht, das auch bei höherer Dosierung nicht überschritten wird. Bei Frauen zeichnet sich ein solches Plateau bis zu einer Dosierung von 300 mg nicht ab.

Eine Zyklusabhängigkeit ist nicht zu beobachten.

Die Frauen haben etwas höhere Anfangswerte und erreichen viel höhere Maximalwerte, als die männlichen Probanden. Bei den weiblichen Probanden sinkt der Prolaktinspiegel nach 3 Stunden im Mittel auf nur $\frac{2}{3}$ des Maximalwertes, bei den männlichen Probanden auf die Hälfte des Maximalwertes.

2. Die Aktivität von DBH verändert sich nach Sulpirid nicht.
3. Der Blutdruck ändert sich nicht.

4. Der Puls neigt zu einer minimalen Erhöhung, die nach 300 mg Sulpirid bei zwei Versuchspersonen festzustellen ist. Jedoch kann aufgrund der Versuchsanordnung (Liegen) keine deutliche Aussage gemacht werden.
5. Aufmerksamkeit und Belastbarkeit ändern sich nicht, die Lernfähigkeit ist dieselbe wie bei der Placebo-Gruppe.
6. Die 100 mm-Skala ist wegen der äußeren Umstände nicht zu beurteilen.
7. Bei der Befindlichkeitsskala nach van Zerrsen findet man bei Probanden mit hohen Ausgangswerten nach Sulpirid niedrigere, bei Probanden mit niedrigeren Ausgangswerten höhere. Die Differenz ist in der Hälfte der Fälle nicht im zulässigen Fehlerbereich.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Ackenheil, M., Hippus, H., Matussek, N.:
Ergebnisse der biochemischen Forschung auf dem Schizophreniegebiet. Der Nervenarzt, Springer Verlag 634 - 48, (1978).
2. Aschoff, J., Jürgens, R.:
Sulpirid in der Migräneprophylaxe. Ein Mechanismus hormoneller Interaktion. Fortschr.Med. 95 (8): 523 - 527, (1977).
3. Bilikiewicz, A., Góra, S.:
Wstępna ocena kliniczna sulpiridu. Psychiatr.Pol. 5: 55 - 60, (1971).
4. Borenstein, P., Cujo, Ph., Champion, C., Olivenstein, C.:
Un psychotrope original: le sulpirid. Sem.Hôp. 19, 1301 - 1314, (1969).
5. Breuer, J., Köster, M.:
Interactions between estrogens and neurotransmitters, Biochemical mechanism. Adv. Biosci. 15, 287 - 300, (1975).
- 5a. Brickenkamp, R.:
Aufmerksamkeitsbelastungstest. Göttingen, Hogrefe,
4. Aufl. (1962).

6. Carlsson, A., Lindquist, M.:
Effect of chlorpromazin or haloperidol on formation of 3 .
methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta
Pharmacol. Toxicol. (Kbh.) 20, 140 - 144, (1963).
7. Carlsson, A.:
Antipsychotic Drugs, Neurotransmitters and Schizophrenia.
Am. J. Psychiatry 135, 164 - 173, (1978).
8. Carlsson, A.:
Der Beitrag der Arzneimittelforschung zum Verständnis der
Schizophrenie. Wien. Med. Wochenschrift 125, 308 - 317, (1975).
9. Cornet, A., Grivau, M.:
Recherches Physiopathologiques sur le sulpirid en G. E. Ball.
Mém. Soc. méd. Hôp. (Paris) 1199, 753 - 760, (1968).
- 9a. Delay, J., Deniker, P., Harl, J.M.:
Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phenothiazine
d'action centrale élective. Am. med. psychol. 110/2, 122 - 131,
(1952).
10. Falck, B., Hillarp, N., Thieme, G., Torp, A.:
Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed
with formaldehyde. J. Histochem. Cytochem. 10, 348 - 354, (1962).
11. Friedmann, S., Kaufmann, S.:
3,4 - dihydroxyphenyletylamine beta-hydroxylase Physical
properties, copper content, and role of copper in the
catalytic activity. J. Biol. Chem. 240, 4763 - 65, (1965).

12. Fuxe, K., Hökfelt, T.:

Further evidence of the existence of tubero-infundibular dopamine. Acta physiol.Scand. 66, 245 - 246, (1966).

13. Goldstein, M., Roffmann, M., Freedman, L.S.:

Serum-dopamin-beta-hydroxylase activity in patients with leukemia and in patients with hepatoma. Eur. J. Cancer 9, 233 - 235, (1973).

14. Haase, H.J.:

Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medikamente und seine Beziehung zu extrapyramidalen Symptomen. Fortschr. Neurol. Psychiat. 29, 245 - 268, (1961).

15. Hökfelt, T., Ljungdahl, A., Fuxe, K., Johansson, D.:

Dopamine nerve terminals in the rat limbic cortex, Aspects of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Science 184, 177 - 179, (1974).

16. Justin-Besaucone, L.:

Constitution chimique et propriétés biologiques du sulpirid. C. R. Acad. Sci. 265, 1253, (1967).

17. Kamberi, I.A., Mical, R.S., Porter, J.C.:

Hypophysial portal vessel infusion: in vivo demonstrations of LRF, FRF, PIF in pituitary stalk plasma. Endocrinology 89, 1042 - 46, (1971).

19. Laville, C., Margarit, J.:

Sur le effets neurologiques centraux du sulpirid. Path. Biol. 17, no. 1 - 2, 71 - 75, (1969).

20. Lichtensteiger, W., Langemann, H.:

Uptake of exogenous catecholamines by monoamin containing neurones of the central nervous system. Uptake of catecholamines by ancuato - infundibular neurones. J. Pharmacol. Exp. Ther. 151, 400 - 408, (1974).

21. Liljequist, R., Linnoila, M., Mattila, MJ.:

Effect of two weeks treatment with Thioridasine, Chlorpromazine, Sulpirid and Bromazepam, alone or in combination with alcohol, on learning and memory in man. Psychopharmacologia 44 (2), 205 - 208, (1975).

22. McLeod, R.M., Lehmeier, J.E.:

Studies of the mechanism of dopamin-mediated inhibition of prolactin secretion. Endocrinologie 94, 1077 . 1089, (1974).

23. Markianos, E., Nyström, J.:

Studie über Dopamin- β -Hydroxylase im Serum. Arzneim. Forsch. (Drug res.) 24, 1021 - 1023, (1974).

24. Matthysee, S.:

Dopamin and the Pharmacology of Schizophrenia. State of the evidence. J. psychiat. Res. 11, 107 - 113, (1974).

25. Meites, J., Clemens, J.:
Hypothalamic control of prolactin secretion. Vitam. and Horm. 30, 165 - 221; 1972.
26. Mercier, F.:
Le sulpiride: les recherches chimique et pharmacologique.
Annales Médicopsychologiques, 1, 90 - 99, (1968).
27. Elizur, A.:
The evaluation of the anti-autistic activity of sulpiride.
Curr. Ther. Res. 18 (4), 578 - 584, (1975).
28. Moos, R.L., Kelly, M., Riskind, P.:
Tuberoinfundibular neurons: Dopaminergic and norepinephrine sensitivity. Brain Research 89, 265 - 277; 1975.
29. Potter, L.T., Axelrod, J.:
Properties of norepinephrine storage particles of the rat heart. J. Pharmacol. Exp. Therap. 142, 299 - 305, (1963).
30. Sachar, E.J., Langer, G., Gruen, P. H.:
Prolactin response to neuroleptic drugs in normal and schizophrenic subjects. Psychopharmacol. Bull. 14 (1), 8 - 9, (1978).
- 30a. Sachar, E.J., Gruen, P.H., Karasu, T.B., Altmann, N., Frantz, A.G.:
Thioridazine Stimulates Prolactin Secretion in Man. Arch. Gen. Psych. 32, 885 - 886, (1975).

31. Schneider, F.A., Smith, A.D., Winkler, H.:

Dopamin- β -Hydroxylase and Catecholamines in synaptic nerve ends. Br. J. Pharmacol. 31, 94 - 99, (1967).

32. Smalstig, EB., Sawyer, BD., Clemens, JA.:

Inhibition of rat Prolaktin release by apomorphine in vivo and in vitro. Endocrinologie 95, 123 - 129, (1974).

33. Stumpf, WE.:

Anatomical distribution of estrogen in the central nervous system. Adv. Biosci 15, 191 - 198, (1975).

34. Ungerstedt, U.:

Stereotactic mapping of the monoamine pathways of the rat brain. Acta Physiol. Scand. 367, 1 - 122, (1971).

35. Weinshilboum, R.M., Axelrod, J.:

Serum dopamin- β -hydroxylase after chemical Sympathectomy. Science 173, 931 - 934, (1971).

LEBENS LAUF

06.04.1949 in Landsberg/Lech geboren
Eltern: Lichtenstern Bruno, Zahnarzt
Lichtenstern Erna

1956 - 1960 Mädchenvolksschule Landsberg

1960 - 1970 Abschluß mit dem Abitur

1970 Studienbeginn an der Universität München
für die Fächer Chemie und Physik

1971 Studienwechsel auf Humanmedizin

1973 Ärztliche Vorprüfung

1974 Doppelstudium: Humanmedizin und Zahnmedizin

1975 Zahnärztliche Vorprüfung

seit 17.10.1975 verheiratet mit Arnulf Schwingenstein,
Rechtsanwalt

13.12.1977 Ärztliche Prüfung an der Universität
München,
anschließend Weiterstudium des Fachs
Zahnmedizin

26.10.1979 Zahnärztliche Prüfung an der Universität
München

06.11.1979 Bestallung zum Zahnarzt

seit 06.11.1979 Ausbildungsassistent bei Zahnarzt Lichtenstern
Landsberg

19.05.1980 Geburt meiner Tochter Laura-Bernadette

